

Tratamiento precoz con risperidona de primeros episodios psicóticos: dos años de seguimiento

M. Gutiérrez Fraile^a, R. Segarra Echevarría^a, A. González-Pinto Arrillaga^b y G. Martínez Junquera^c

^a Servicio de Psiquiatría. Hospital de Cruces. Bilbao. ^b Servicio de Psiquiatría. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. ^c Departamento Médico Janssen-Cilag. Madrid.

Risperidone in the early treatment of first-episode psychosis: a two-year follow-up study

Resumen

Introducción. Entre los objetivos de todo tratamiento antipsicótico se encuentran la mejoría tanto de los síntomas psicóticos positivos y negativos como de los síntomas conductuales, afectivos y cognitivos que acompañan a la mayor parte de las psicosis, todo ello con la menor incidencia posible de efectos adversos y con la intención de mejorar la calidad de vida del paciente y sus relaciones con el entorno. Con el advenimiento de los nuevos antipsicóticos atípicos se ha venido a ampliar el horizonte del tratamiento farmacológico de las psicosis. Sin embargo, se han realizado pocos estudios clínicos prospectivos sobre los efectos de los fármacos antipsicóticos en pacientes afectados por un primer episodio psicótico.

Material y método. Nuestro objetivo era mediante un estudio multicéntrico, observacional, abierto y prospectivo valorar la efectividad, tolerabilidad y seguridad del tratamiento precoz con risperidona en pacientes afectados por un primer episodio psicótico (criterios DSM IV), así como evaluar a largo plazo (dos años) el efecto de dicho tratamiento en la evolución clínica de estos pacientes. Se incluyeron 436 pacientes de entre 18 y 65 años a los que se instauró tratamiento antipsicótico por primera vez.

Resultados. El diagnóstico realizado con mayor frecuencia fue el de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos no inducidos por sustancias (90,6%). La dosis media de risperidona utilizada a lo largo del estudio fue de 5,12 mg/día, permaneciendo la mayoría de los pacientes en monoterapia con dicho fármaco. La mejoría de estos pacientes en las escalas PANSS (psicopatología total y subescalas positiva, negativa y general), de actividad global del paciente (EEAG) e impresión clínica global (ICG) fue estadísticamente significativa a partir del primer mes del tratamiento y mantenida durante los dos años de seguimiento. También se observó una mejoría en las escalas de manía de Young y de depresión de Hamilton de forma sostenida desde el primer mes y durante los dos años de evaluación. Se redujo significativamente el número de pacientes hospitalizados, manteniéndose en régimen

Summary

Introduction. The main goals of any antipsychotic pharmacological treatment are the improvement of negative, positive, behavioral, affective and cognitive symptoms related to psychotic disorders, a good side-effects profile and again an improvement in patient's quality of life and social - environmental relationships. The development of new atypical antipsychotic drugs has opened new therapeutical bias. Nevertheless only a few clinical studies have been developed studying new atypical antipsychotic role on first psychotic episodes.

Materials and methods. We developed an open, observational, multicenter and prospective study in order to evaluate effectiveness, tolerability and security of early treatment with risperidone in patients affected by a first psychotic episode (DSM IV diagnostic criteria) and the long-term effect of this treatment on the clinical evolution of these patients. We recluted 436 patients (age 18-65) who had never before received any antipsychotic drug.

Results. The most prevalent diagnosis was schizophrenia and other psychotic disorders no substance abuse related (90.6%). The average dosage of risperidone used during this study was 5.12 mg/d and most of the patients remained on risperidone monotherapy. We observed a statistically significant improvement in psychopathological scale PANSS (total; positive, negative and general subscales), Global Activity Scale (EEAG) and Clinical Global Impression Scale (CGI) scores from first month treatment on. This improvement was maintained during the two-year follow up period. We also observed an improvement in Young Mania Scale and Hamilton Depression Scale scores sustained from first month up to the end of the study. The number of patients hospitalized importantly decreased and most of them (95.9%) were ambulatory patients at the end of the study. We also observed a decrease on UKU neurological side-effects scale scores (including parkinsonism) from sixth month up to the end of the study and from basal to final evaluation. Other side effects related were amenorrhea (2.1%) and weight gain (1.6%). Investigators' opinion about risperidone efficacy and tolerability was good or very good in 84,4% and 91,6% respectively.

Discussion. This study concludes that risperidone is an effective, well tolerated and secure antipsychotic drug in the treatment of patients with a first psychotic episode, and in

CORRESPONDENCIA:

M. Gutiérrez.
Servicio Psiquiatría.
Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces 12.
48903 Bilbao.

ambulatorio un 95,9% de los pacientes a los dos años de tratamiento y en la escala UKU de efectos adversos de tipo neurológico se observó una disminución significativa de la puntuación de los síntomas parkinsonianos a partir del sexto mes de tratamiento y entre la visita basal y final. Otros efectos adversos notificados fueron la amenorrea (2,1%) y el aumento de peso (1,61%), siendo la opinión global del investigador sobre la eficacia y la tolerancia de la risperidona buena o muy buena en el 84,4% y 91,6% de los casos respectivamente.

Discusión. Según los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que la risperidona es un antipsicótico que presenta un buen perfil de efectividad clínica, de tolerancia y de seguridad en el tratamiento de los primeros episodios psicóticos, constituyendo una alternativa farmacológica de primera línea en este tipo de trastornos.

Palabras clave: risperidona, efectividad, tolerancia, primer episodio, seguimiento a largo plazo.

our opinion is a first rank therapeutical alternative in these kind of patients.

Key words: risperidone, effectiveness, tolerance, first episode, long-term follow-up.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos psicóticos son enfermedades psiquiátricas de elevada gravedad y cronicidad que afectan aproximadamente al 2,5% de la población general¹, produciendo importantes costes personales y asistenciales al sistema sanitario y a la sociedad en su conjunto.

De entre ellos destaca por su gravedad y prevalencia la esquizofrenia, cuyo riesgo mórbido a lo largo de la vida de un individuo alcanza al 1% de la población general². Se trata de una enfermedad crónica caracterizada en muchos casos por una destrucción progresiva de la personalidad y de las relaciones del individuo con el mundo exterior. Aproximadamente un 15% de los pacientes esquizofrénicos son incapaces de funcionar de forma independiente, presentando a lo largo de su vida un riesgo incrementado de suicidio³.

Respecto de la etiopatogenia de esta compleja enfermedad (aún desconocida) han sido involucrados diversos factores, y entre ellos alteraciones del neurodesarrollo cerebral y de la migración neuronal en estadios precoces del desarrollo del individuo, disfunciones talámicas a la hora de procesar una adecuada filtración sensorial, factores ambientales y de personalidad y un desequilibrio en el balance entre ciertos neurotransmisores cerebrales incluyendo los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatergico entre otros⁴.

Cuando abordamos tanto el diagnóstico como el tratamiento de un primer episodio psicótico hemos de considerar un amplio grupo de enfermedades al margen de la ya mencionada esquizofrenia que bien pudieran originar los síntomas psicóticos presentes en estas personas. Entre ellas destacan, el trastorno afectivo bipolar en sus distintas formas de presentación clínica, la depresión psicótica de tipo unipolar, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno por ideas delirantes, el trastorno psicótico

compartido o inducido, el trastorno psicótico breve o trastorno psicótico agudo y transitorio, el trastorno psicótico inducido por sustancias, ciertos trastornos de personalidad (esquizoide, esquizotípico, «borderline»), determinados trastornos de base orgánica (neurológicos, tumorales, vasculares, autoinmunes, metabólicos, farmacológicos, etc.).

Tal y como se deduce del análisis epidemiológico de los diferentes trastornos enunciados la incidencia de los denominados primeros episodios psicóticos es mayor en la adolescencia o primeros años de la vida adulta, requiriéndose en muchos casos la hospitalización del paciente por la gravedad de los síntomas y las alteraciones familiares y sociales suscitadas en su entorno.

El curso de los trastornos psicóticos se caracteriza por la presencia de episodios del tipo agudo, que en ocasiones se presentan tan sólo una vez en la vida del paciente, pero por regla general siguen un curso crónico con exacerbaciones acompañadas de un deterioro tanto de la personalidad del individuo (defecto) como de sus relaciones con el entorno, que se agravan en función del tiempo de evolución de la enfermedad. Lo anteriormente descrito confiere a los programas de intervención precoz en las psicosis y a los programas específicos de prevención de las recaídas un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con síntomas psicóticos. Dichos programas debieran de ir encaminados principalmente a la disminución de los costes personales, sociales y asistenciales de las psicosis en general.

Actualmente, la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de los trastornos psicóticos está bien establecida. Los antipsicóticos convencionales son especialmente eficaces contra los síntomas psicóticos positivos pero no son tan eficaces frente a los síntomas negativos, hecho que es importante dado que es este tipo de sintomatología la que altera las relaciones interpersona-

les y dificulta finalmente la rehabilitación psicosocial del individuo^{5,6}.

Diferentes estudios demuestran que estos fármacos sólo controlan los síntomas psicóticos positivos en dos tercios de los pacientes expuestos a los mismos, mientras que apenas sí producen beneficios en lo referente a síntomas negativos y cognitivos de las psicosis (fundamentalmente de la esquizofrenia)^{7,8}. Una segunda limitación de los antipsicóticos convencionales o clásicos es la inducción de síntomas extrapiramidales (SEP)^{9,10} que pueden desempeñar un importante papel en la no adhesión al tratamiento por parte del paciente, lo cual sin duda favorece la aparición de recaídas y ensombrece el pronóstico⁵.

Desde un punto de vista farmacológico los objetivos de todo tratamiento antipsicótico han de ser la mejoría tanto de la sintomatología psicótica positiva como de la negativa y de los síntomas afectivos y cognitivos que acompañan a las psicosis, todo ello con la menor incidencia posible de efectos adversos, y con la intención de mejorar la calidad de vida del paciente y sus relaciones con el entorno. En este sentido con el advenimiento de los antipsicóticos denominados atípicos bien sean «clásicos» (clozapina) o de más reciente comercialización (risperidona, olanzapina, quetiapina) se ha venido a ampliar el horizonte del tratamiento farmacológico de las psicosis¹¹.

Estos fármacos fundamentan su eficacia clínica en la génesis de una modulación funcional entre diferentes vías de neurotransmisión cerebral (dopaminérgica y serotoninérgica principalmente) con una menor dependencia del bloqueo dopaminérgico de los receptores D₂^{12,13} (más significativo en el caso de los antipsicóticos convencionales) y una mayor participación de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A/C}¹⁴.

La risperidona es un derivado del benzisoxazol con la capacidad de bloquear de forma potente los receptores 5-HT_{2A} y D₂^{15,16}. Su eficacia clínica parece contrastada tanto en lo que respecta a la mejoría de los síntomas psicóticos positivos y negativos así como de los síntomas afectivos y cognitivos de pacientes esquizofrénicos crónicos¹⁷⁻²⁸ o de pacientes afectados por un primer episodio psicótico²⁹⁻³⁵. Otra de sus características es la baja incidencia de SEP a las dosis antipsicóticas convencionales^{17-25,29-31}.

Ram et al³⁶ han revisado las publicaciones que existen sobre el tratamiento de pacientes psicóticos afectados por un primer episodio de la enfermedad. Se han realizado pocos estudios clínicos prospectivos sobre los efectos de los fármacos antipsicóticos en este tipo de pacientes durante los primeros meses de la enfermedad.

En general los hallazgos en estos estudios indican que el tratamiento psicofarmacológico precoz disminuye la gravedad de los síntomas psicóticos positivos de la esquizofrenia, pero la incidencia de SEP es elevada por una mayor susceptibilidad en estos pacientes a los mismos. Además, se ha sugerido que la instauración rápida del tratamiento antipsicótico en pacientes con un primer epi-

sodio psicótico aumenta las posibilidades de conseguir una mejor evolución a largo plazo³⁷.

Los estudios doble ciego comparativos de risperidona con haloperidol realizados en pacientes con primeros episodios demuestran la eficacia del fármaco, presentando menos efectos secundarios²⁹⁻³². Los estudios abiertos a corto y largo plazo confirman estos resultados y demuestran que el porcentaje y duración de los ingresos así como el uso de medicación antiparkinsoniana es menor en los tratados con risperidona que con convencionales. Aunque algunos de estos estudios tienen la limitación de ser diseños retrospectivos, muestras pequeñas³³ o no ser el tratamiento antipsicótico objeto principal del estudio³⁸.

El trabajo que presentamos tiene como objetivo valorar la efectividad y seguridad del tratamiento precoz con risperidona de pacientes con primeros episodios psicóticos y durante un período de seguimiento de los mismos a largo plazo (dos años).

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron 482 pacientes afectados por un primer episodio psicótico según los criterios DSM-IV en un estudio observacional, multicéntrico, abierto y prospectivo. Los objetivos eran la evaluación de la historia natural de estos pacientes así como la determinación de los posibles factores pronósticos en la evolución de los mismos sometidos a un tratamiento precoz con risperidona. También se pretendía evaluar la efectividad y seguridad de la risperidona en los pacientes con primer episodio psicótico y el efecto del tratamiento precoz con este fármaco en la evolución de los mismos.

Para establecer el diagnóstico según criterios DSM-IV se utilizó la entrevista semiestructurada (SCID). La efectividad clínica de la risperidona se evaluó mediante la escala de evaluación de la actividad global del paciente (DSM-IV), la escala de evaluación de manía de Young, la escala de evaluación de la depresión de Hamilton, la escala PANSS del síndrome positivo y negativo en la esquizofrenia y la ICG de severidad de la enfermedad. La tolerancia al fármaco se evaluó mediante la comunicación espontánea de reacciones adversas y la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico.

La realización del estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de la Agencia Española del Medicamento³⁹. Fueron criterios de inclusión: pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 65 años, pacientes diagnosticados de un trastorno psicótico según los criterios DSM-IV, pacientes a los que se instauraba tratamiento antipsicótico por primera vez, pacientes susceptibles de ser tratados con risperidona y de entrar en el estudio y pacientes en los que hubiera una expectativa razonable de seguimiento y de colaboración. Entre los criterios de exclusión se consideraron pacientes con enfermedades orgánicas graves así como pacientes afectados por otras enfermedades mentales graves distintas al trastorno psicótico, enfermedades neurológicas, enfermedades

concomitantes que a juicio del investigador desaconsejase su inclusión en el estudio o pudieran interferir con la evaluación de los parámetros en investigación, pacientes que presentasen trastornos de la conciencia y aquellos que precisaran de tratamientos antipsicóticos durante más de dos semanas previamente al tratamiento con risperidona.

A los pacientes incluidos en el estudio se les instauró tratamiento con risperidona modificándose la dosis a criterio del investigador según la respuesta clínica del paciente. Se realizaron controles de forma basal, en el mes 1 y después cada tres meses hasta completar un período de dos años de tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 10.0, según el principio «por intención de tratar». Se utilizó la prueba de Wilcoxon y McNemar para las comparaciones entre las puntuaciones obtenidas en cada visita respecto de la basal en las escalas evaluadas (PANSS, EEAG, Hamilton, Young, CGI, UKU). Para detectar diferencias entre porcentajes se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson. Para comparar medias entre dos variables continuas se utilizó la prueba de la «t» de Student, o sus equivalentes para datos no paramétricos (Wilcoxon). Para el análisis de datos secuenciales se utilizó la prueba de Friedman, que permite detectar ordenamientos no explicables por el azar. Para todos los análisis se usaron valores de p de dos colas; se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Fueron reclutados un total de 482 pacientes, de los que se excluyeron 46 (9,5%) por violaciones del protocolo. La tasa de retención fue de un 67,5% al año y un 46,5% a los dos años (de los 436 analizables). Las causas más frecuentes de interrupción anticipada durante el estudio fueron: pérdida de seguimiento ($n = 57$; 13,1%), alta médica ($n = 12$; 2,8%), falta de colaboración del paciente ($n = 11$; 2,5%), ausencia de respuesta ($n = 10$; 2,3%), mala cumplimentación persistente ($n = 9$; 2,1%), intolerancia ($n = 7$; 1,6%) o ingreso hospitalario ($n = 6$; 1,4%) entre otras.

El 63,5% ($n = 273$) de la muestra eran varones. La edad media del total de la muestra fue de 29,3 años (desviación estándar [DE] = 11,2), con un 74,4% de los pacientes menores de 35 años. La edad media de los varones fue 27,6 años, (DE = 10,1) con un 70,9% por debajo de los 30 años. La edad media de las mujeres resultó algo superior, 32,4 años (DE = 12,5), estando el 52,9% por debajo de los 30 años. El 74,2% de los pacientes estaban solteros. Vivían con la familia de origen 292 pacientes (69%), 41,2% habían completado estudios primarios y el 43,6% se encontraba en situación laboral activa. Al analizar las varia-

bles sociodemográficas según el sexo de los pacientes se encontraron diferencias significativas en todas ellas («t» de Student: $p < 0,05$; Chi cuadrado: $p < 0,05$) (tabla 1).

En relación a las características clínicas del trastorno psicótico (tabla 2), el tiempo medio de presencia de síntomas psicóticos sin tratamiento fue de 9,2 meses (DE = 19,7 meses). La mayoría de los pacientes habían presentado síntomas psicóticos sin tratamiento durante 6 meses o menos antes del estudio (65,2%) y la mayoría de los casos fueron considerados como pacientes con un inicio agudo de la enfermedad (63,9%). Los síntomas prodrómicos más frecuentes fueron ideación extraña o pensamiento mágico (72,8%), experiencias perceptivas inusuales (67,9%) y conducta peculiar (66,8%). Al iniciar el estudio se encontraba hospitalizada el 53% del total de la muestra. El diagnóstico realizado con mayor frecuencia fue esquizofrenia y otros trastornos psicóticos no inducidos por sustancias (90,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el sexo en ninguna de las variables clínicas mencionadas excepto en el diagnóstico, en algunos síntomas prodrómicos y en la escala de estrés psicosocial DSM-III-R («t» de Student: $p < 0,05$; Chi-cuadrado: $p < 0,05$). En el grupo de hombres se observó un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias ($n = 14$, 5,1% hombres frente a $n = 0$, 0,0% mujeres), un mayor porcentaje que presentaron como síntoma prodrómico conducta peculiar ($n = 169$, 71,6% en hombres frente a $n = 84$, 58,3% en mujeres), deterioro en aseo o higiene ($n = 76$, 33,9% en hombres frente a $n = 28$, 20,9% en mujeres) y falta de iniciativa ($n = 118$, 50,9% en hombres frente a $n = 51$, 36,7% en mujeres), y un mayor porcentaje de pacientes varones sin estrés demostrable ($n = 99$, 37,1% en hombres frente a $n = 45$, 29,0% en mujeres) según la escala de estrés psicosocial DSM-III-R.

En cuanto al tratamiento con risperidona que recibieron (tabla 3) la dosis media de inicio fue de 5,02 mg/día (DE = 2,37; rango: 1-12 mg/d), aumentando a 5,65 mg/d (DE: 2,37; rango: 0,5-15 mg/d) en el primer mes de tratamiento para posteriormente disminuir en el mes 6 a 5,13 mg/d (DE: 2,39; rango: 0,5-12 mg/d), a 4,94 mg/día (DE: 3mg/d; rango: 0,5-15 mg/d) en el mes 12 y a 4,80 mg/día (DE: 2,87mg/d; rango: 0,5-15mg/d) a los dos años. La dosis total media durante los dos años de tratamiento fue de 5,12 mg/día (DE: 2,66; rango: 0,5-15 mg/día). Es destacable que la mayoría de los pacientes se mantuvieron en monoterapia con risperidona, requiriéndose en un porcentaje bajo la asociación de fármacos como ansiolíticos (21,3%), antiparkinsonianos (14,3%) o antidepresivos (11,0%) entre los más frecuentes.

Los resultados relacionados con la efectividad del fármaco respecto a las manifestaciones psicopatológicas evaluados mediante las puntuaciones de la escala PANSS total y las subescalas de sintomatología positiva, negativa y general resultaron en una mejoría significativa (Wilcoxon; $p < 0,0001$) a partir del primer mes y mantenida durante los dos años de tratamiento (fig. 1). Las puntuaciones de la escala EEAG (fig. 2) mejoraron de forma significativa (Wilcoxon; $p < 0,0001$) desde la primera visita y en

TABLA 1 Características sociodemográficas

Característica	Total		Hombres		Mujeres	
Sexo (n %)	430	100,0	273	63,5	157	36,5
Edad (media, DE)	29,3	11,2	27,6	10,1	32,4	12,5
Edad (n %)	434	100,0	271	100,0	157	100,0
< 20 años	60	13,8	46	17,0	13	8,3
20-24 años	141	32,5	101	37,3	38	24,2
25-29 años	78	18,0	45	16,6	32	20,4
30-34 años	44	10,1	20	7,4	22	14,0
35-39 años	40	9,2	27	10,0	13	8,3
40-44 años	28	6,5	14	5,2	14	8,9
45-49 años	11	2,5	5	1,8	6	3,8
50-55 años	11	2,5	4	1,5	7	4,5
>55 años	21	4,8	9	3,3	12	7,6
Nivel cultural (n %)	430	100,0	267	100,0	157	100,0
Sin estudios	9	2,1	5	1,9	4	2,5
Primarios incompletos	62	14,4	35	13,1	27	17,2
Primarios completos	177	41,2	117	43,8	58	36,9
Secundarios completos	138	32,1	92	34,5	42	26,8
Superiores completos	44	10,2	18	6,7	26	16,6
Estado civil (n %)	430	100,0	268	100,0	156	100,0
Soltero/a	319	74,2	215	80,2	99	63,5
Casado/a	82	19,1	39	14,6	42	26,9
Separado/a o divorciado/a	24	5,6	14	5,2	10	6,4
Viudo/a	5	1,2	0	0,0	5	3,2
Residencia (n %)	423	100,0	263	100,0	154	100,0
Solo/a	29	6,9	15	5,7	14	9,1
Con pareja	16	3,8	5	1,9	11	7,1
Con esposo/a	64	15,1	32	12,2	31	20,1
Con hijos	11	2,6	5	1,9	6	3,9
Asistida	1	0,2	0	0,0	1	0,6
Familia de origen (padres)	292	69,0	200	76,0	87	56,5
Amigos/residencia de estudiantes	4	0,9	2	0,8	2	1,3
Otros familiares	2	0,5	2	0,8	0	0,0
Otros	4	0,9	2	0,8	2	1,3
Situación laboral (n %)	427	100,0	267	100,0	154	100,0
Activo	110	25,8	68	25,5	40	26,0
Activo parcial	76	17,8	47	17,6	28	18,2
Paro	93	21,8	61	22,8	31	20,1
Incapacidad temporal	28	6,6	18	6,7	9	5,8
Incapacidad permanente	16	3,7	10	3,7	6	3,9
Minusvalía	11	2,6	9	3,4	2	1,3
Jubilación	7	1,6	1	0,4	6	3,9
Estudiante	65	15,2	48	18,0	16	10,4
Otros	21	4,9	5	1,9	16	10,4

todas las mediciones realizadas durante el seguimiento respecto de la medición basal. Resultados similares se obtuvieron en la ICG con mejorías significativas (Wilcoxon; $p < 0,0001$) a partir del primer mes, que se mantuvieron en los 24 meses posteriores. En esta última escala y desde un punto de vista cualitativo, encontramos que de los pacientes clasificados como marcadamente enfermos al inicio del tratamiento ($n = 198$, 46%), mejoraron el 87,8% de estos ($n = 174$), los que inicialmente se consideraron severamente enfermos ($n = 120$, 27,9%), lo hicieron el 95,8% ($n = 115$), y en la categoría extremadamente enfermo ($n = 10$ en la basal) mejoraron el 90% ($n = 9$) al final del estudio (fig. 3).

En las escalas Young, para evaluación de los síntomas maníacos y Hamilton para la depresión se obtuvieron puntuaciones que mejoraron de forma sostenida desde el primer mes y durante los dos años de evaluación.

De un 53% de los pacientes que se incluyeron en el estudio en régimen de hospitalización se disminuyó a un 13,4% de pacientes ingresados al mes de iniciado el tratamiento con risperidona. Durante el resto de las evaluaciones no se superó el porcentaje de un 3% de ingresados, manteniéndose en régimen ambulatorio un 95,9% de los pacientes a los dos años de tratamiento. La mediana de duración de ingreso de los pacientes de los que se disponía la información ($n = 51$) fue 21 días. Respecto al

TABLA 2. Características clínicas

Característica	Basal (n= 436)		Mes 6 (n= 385)	
Consumo de tabaco (n %)	240	55,7	—	—
Enfermedades concomitantes (n %)				
Presencia	45	10,3	—	—
Ausencia	391	89,7	—	—
Tiempo medio de presencia de síntomas psicóticos sin tratamiento en meses (media, DE)	9,2	19,7	—	—
Pacientes según tiempo de presencia de síntomas psicóticos sin tratamiento (n %)				
≤ 6 meses	268	65,2	—	—
> 6 meses	143	34,8	—	—
Tipo de inicio de la enfermedad (n %)				
Agudo (< 6 meses)	264	63,9	—	—
Insidioso (≥ 6 meses)	149	36,1	—	—
Antecedentes familiares psiquiátricos (n %)				
Con antecedentes	281	64,4	—	—
Sin antecedentes	155	35,6	—	—
Diagnóstico de trastorno psicótico (n %)				
Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos no inducidos por sustancias	305	90,6	349	90,6
Trastornos psicóticos inducidos por sustancias				
Trastornos del estado del ánimo	14	3,2	10	2,6
Delirium, demencia y otros trastornos cognoscitivos	27	6,2	19	4,9
Trastornos de dependencia de sustancias				
Sin especificar	—	—	1	0,3
	—	—	1	0,3
	—	—	5	1,3
Síntomas prodrómicos (n %)				
Aislamiento social	248	64,1	—	—
Deterioro en actividades	247	64,3	—	—
Conducta peculiar	258	66,8	—	—
Deterioro en aseo o higiene	105	28,9	—	—
Afectividad embotada o inapropiada	190	51,1	—	—
Lenguaje disgregado, vago	140	39,1	—	—
Ideación extraña o pensamiento mágico	291	72,8	—	—
Experiencias perceptivas inhabituales	260	67,9	—	—
Falta de iniciativa	174	46,2	—	—

número de ingresos del total de la muestra, 212 pacientes no estuvieron nunca ingresados a lo largo del estudio, 205 presentaron un único ingreso (47,0%), 17 (3,9%) dos ingresos y finalmente otros dos pacientes presentaron tres ingresos (0,5%).

Para valorar los efectos adversos de tipo extrapiramidal que padecían los pacientes se utilizó la subescala

UKU (fig. 4) para efectos adversos de tipo neurológico, disminuyendo la puntuación total media de forma significativa a partir del mes 6 (Wilcoxon; $p < 0,0001$) durante los veinticuatro meses en tratamiento con risperidona. Se encontraron diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con síntomas parkinsonianos en la visita basal ($n = 98$, 27,5%) y al final del estudio ($n = 39$,

TABLA 3. Evolución de la dosis de risperidona

Dosis (mg/día)	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12	Mes 15	Mes 18	Mes 21	Mes 24
Media	5,02	5,65	5,39	5,13	4,92	4,94	4,84	5,05	4,92	4,80
DE	2,37	2,37	2,39	2,51	2,75	3,00	2,78	3,07	2,88	2,87
Mínima	1,00	0,50	0,50	0,50	0,05	0,50	0,00	0,50	0,50	0,00
Máxima	12,00	15,00	12,00	12,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Moda	6,00	6,00	6,00	6,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00

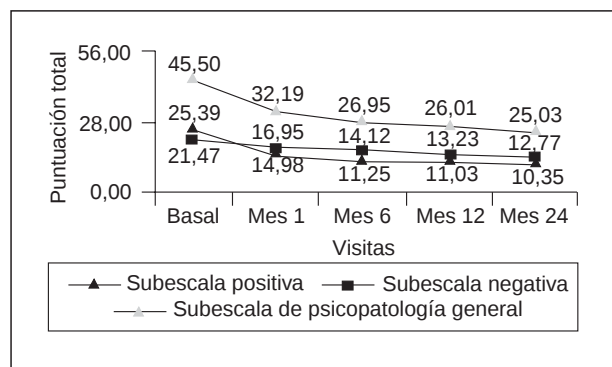


Fig. 1. Subescalas positiva, negativa y psicopatología general de PANSS. En las tres subescalas se halló un descenso estadísticamente significativo (Friedman: $p < 0,0001$ para las tres comparaciones). Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la puntuación basal a partir del primer mes en las tres subescalas (Wilcoxon: $p < 0,0001$).

21,2%) (prueba de McNemar: $p \geq 0,05$). Respecto al resto de los efectos adversos los más frecuentemente notificados fueron la amenorrea (2,1%) y el aumento de peso (1,61%). Un 6,19% del total de los pacientes comunicaron alguna reacción adversa. La opinión global del investigador sobre la eficacia y la tolerancia de la risperidona fue buena o muy buena en el 84,4% y 91,6% de los pacientes respectivamente, mejorando el estado clínico inicial de los pacientes en el 93,5% de los casos.

DISCUSIÓN

Aunque mucho se ha discutido sobre los estudios naturalísticos, a largo plazo, su utilidad está fuera de duda⁴⁰. Además, reflejan la práctica clínica habitual ante los primeros episodios aportando más evidencias a la existente sobre la efectividad y seguridad de risperidona

como tratamiento de primeros episodios psicóticos, las dosis óptimas utilizadas para el control a largo plazo de la enfermedad y la buena evolución durante dos años de tratamiento.

Los resultados sobre la efectividad y seguridad de risperidona en esta amplia muestra de pacientes con primer episodio psicótico apoyan los datos obtenidos en otros trabajos con risperidona en este tipo de pacientes²⁸⁻³¹ y en esquizofrénicos crónicos¹⁷⁻²⁴. La muestra del presente análisis estuvo constituida por 436 pacientes diagnosticados de distintos trastornos psicóticos, siendo los más frecuentes el trastorno esquizofreniforme en la visita basal ($n = 113$, 25,92%) y la esquizofrenia paranoide en el mes 6 ($n = 139$, 36,58%). La gran mayoría de los pacientes no ingresó durante el estudio y el mayor porcentaje de hospitalizaciones se produjo al inicio de la enfermedad, aunque hay que destacar que el tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico y tratamiento fue de 9,2 meses (DE 19,7 meses) por lo que el tratamiento de estos pacientes se inició de forma tardía, en el 34,8% de los pacientes después de medio año. Más de la mitad de los pacientes refirió síntomas prodrómicos como aislamiento social (64,1%), deterioro en las actividades cotidianas (64,3%), conducta peculiar (66,8%), afectividad embotada o inapropiada (51,1%), ideación extraña o pensamiento mágico (72,8%) y experiencias perceptivas inhabituales (67,9%). Parece clara la conveniencia de intentar reducir en la medida de lo posible este tiempo de demora entre el comienzo de los síntomas prodrómicos y el momento de iniciar el tratamiento antipsicótico, más aún si tenemos en cuenta la importancia que tiene la detección y tratamiento precoz de los trastornos psicóticos a la hora de la prevención de recaídas, evolución y pronóstico de la enfermedad^{33,41-53}.

Respecto a la dosis media de risperidona empleada, ésta se mantuvo estable a lo largo del estudio excepto en el primer mes en que aumentó hasta 5,65 mg/día, siendo la dosis de risperidona total media a lo largo de los dos años de 5,12 mg/día (DE= 2,66 mg/día). En nuestra opi-

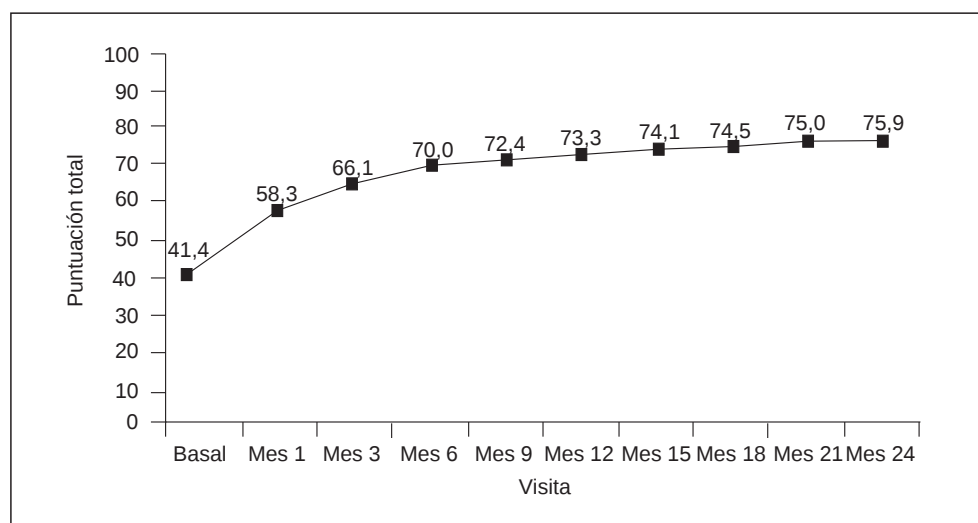


Fig. 2. Escala EEAG. Hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la visita basal a partir de la visita del Mes I (Wilcoxon: $p < 0,0001$) y se mantuvieron en las siguientes visitas. Se observó una tendencia ascendente en la puntuación de la escala EEAG estadísticamente significativa (Friedman: $p < 0,0001$).

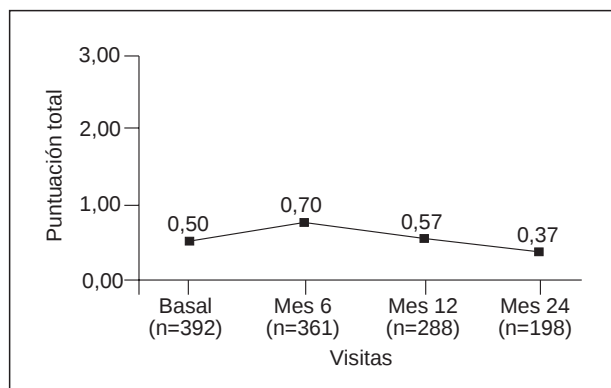


Fig. 4. Subescala UKU de efectos neurológicos. Se observó un descenso estadísticamente significativo a partir del mes 6 a lo largo del seguimiento (Friedman: $p < 0,0001$). La puntuación basal de la escala UKU resultó mayor de forma estadísticamente significativa con respecto a la visita basal solamente en el mes 6 (prueba de Wilcoxon: $p < 0,05$).

nión las dosis empleadas de risperidona son adecuadas para este tipo de pacientes que reciben tratamiento antipsicótico por primera vez y que son más sensibles a este efecto^{49,50,54}.

De los resultados anteriores podemos decir que el tratamiento con risperidona a largo plazo (2 años) es efectivo en pacientes diagnosticados de un primer episodio psicótico, produciendo una mejoría significativa de la psicopatología y evolución clínica apreciable en las escalas ICG, PANSS y subescalas de esta última. Esta mejoría ya se observó desde la primera evaluación realizada a los pacientes al mes de instaurar el tratamiento y continuó de forma progresiva con el tiempo de trata-

miento durante los dos años, según reflejaron las puntuaciones de dichas escalas, lo que es imputable al tratamiento con risperidona. Es interesante mencionar que las puntuaciones en las escalas Young y Hamilton también disminuyeron, aspecto de interés para profundizar en futuros estudios de investigación. Estas mejorías permitieron que el porcentaje de ingresos disminuyera desde el 53% al inicio del estudio a un 13,4% al mes de iniciado el tratamiento. Durante el resto del estudio la gran mayoría de los pacientes (95,9%) siguieron el tratamiento de forma ambulatoria, siendo el porcentaje de pacientes que reingresaron (3,9% una vez y 0,5% dos veces) y la duración de los mismos menor que en estudios previos, cifras que varían al flexibilizar la definición de recaída^{33,36,55-57}. Todo lo anterior se reflejó en la actividad global que realizaban los pacientes, con un aumento significativo en la puntuación media de la EEAG en todas y cada una de las evaluaciones realizadas. La funcionalidad global media de los pacientes mejoró desde la alteración grave de la actividad social, laboral o escolar en la primera evaluación, a alguna dificultad en el mes 3 y a sólo tener una ligera alteración de estas actividades al final del seguimiento, aspecto de gran importancia en la evolución de los trastornos psicóticos y especialmente en los primeros episodios. Los pacientes continuaron mejorando de manera progresiva a lo largo de los dos años de tratamiento con risperidona, lo que se ha observado en estudios previos de pacientes crónicos a largo plazo^{23,24}.

La efectividad del fármaco también se vio reflejada en el gran número de pacientes que se mantuvieron en monoterapia con risperidona, requiriendo asociación con fármacos como ansiolíticos o antidepresivos en un porcentaje muy bajo durante los 24 meses, a pesar de que los investigadores podían utilizar otras medicaciones según el estado clínico de los pacientes.

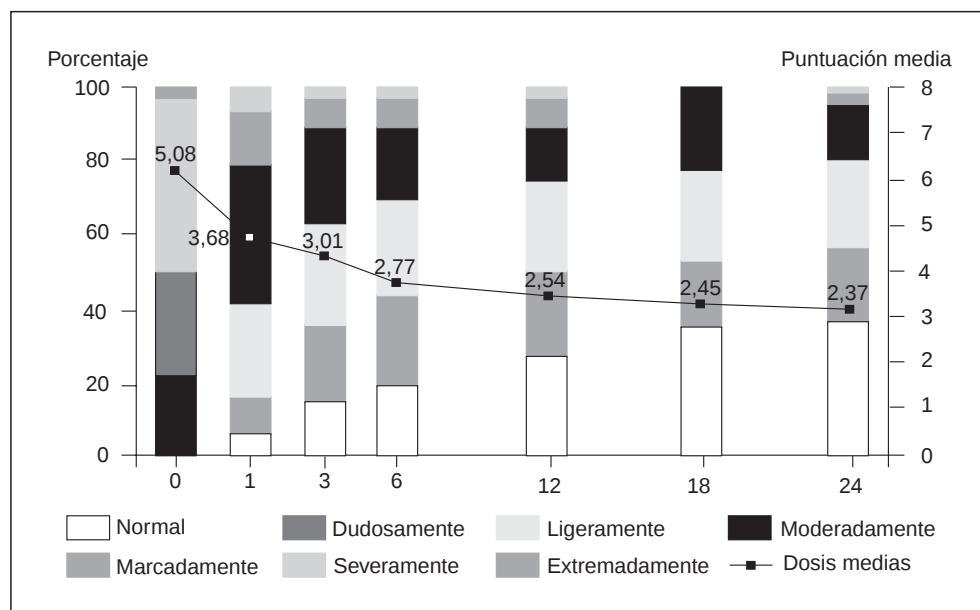


Fig. 3. Escala ICG. Hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la visita basal (Wilcoxon: $p < 0,0001$ y se mantuvieron en las siguientes visitas. Se observó una tendencia descendente a lo largo del estudio estadísticamente significativa (Friedman $p < 0,0001$).

Por lo que a seguridad se refiere, cabe constatar que las reacciones adversas se presentaron con una mínima incidencia, las que más frecuentemente se notificaron fueron amenorrea (2,1%) y aumento de peso (1,6%). Mediante el análisis de las puntuaciones de la subescala UKU se observó que la presencia de síntomas extrapiramidales también fue mínima, con puntuaciones a los 24 meses incluso por debajo de las obtenidas a nivel basal, a lo que hay que añadir el bajo porcentaje de pacientes que precisaron medicación anticolinérgica.

La tolerancia del fármaco también fue buena, lo que confirma los resultados de estudios anteriores, con una incidencia mínima de reacciones adversas, aspecto a tener en cuenta junto con la eficacia, al valorar la adherencia al tratamiento. Así durante este estudio, el porcentaje de pacientes que siguieron de manera adecuada el tratamiento durante los dos años fue muy elevado, según la valoración de los investigadores. Éste es uno de los aspectos clave en el tratamiento de pacientes psicóticos y, de manera especial, en el mantenimiento a largo plazo. La opinión de la mayoría de los investigadores respecto al tratamiento con risperidona fue positiva, tanto en lo referente a eficacia y seguridad del fármaco como a mejora clínica del paciente en comparación al inicio del estudio. Dicha opinión es concordante con los resultados clínicos objetivados con los instrumentos de evaluación.

Risperidona es eficaz desde los primeros días de tratamiento, lo que permite un menor uso de medicación concomitante, estancias hospitalarias cortas y junto con la buena tolerancia y la seguridad del fármaco permite una mayor adherencia al tratamiento y buen seguimiento ambulatorio, lo que también repercute en una menor utilización de recursos de hospitalización^{23,33,58-60}.

Por todo lo anterior podemos concluir que la risperidona presenta una efectividad y seguridad que corroboran su papel como una alternativa farmacológica de primera línea en el tratamiento de los primeros episodios psicóticos^{38,61,62}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keith SJ, Matthews SM. The diagnosis of schizophrenia: a review of onset and duration issues. *Schizophr Bull* 1991;17(1):51-67.
2. Jablensky A. Schizophrenia: the epidemiological horizon. En: Hirsch SR, Weimberger DR editores. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell; 1995. p. 26-252.
3. Caldwell CB, Gottesman I. Schizophrenics kills themselves too. A review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990;16:571-89.
4. Müller-Spahn F, Eich PH, Hock C. The psychobiology of the acute schizophrenic episode. *Int J Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 2):19-28.
5. Kane JM. Risperidone: New horizons for the schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl 5):3-4.
6. Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996;51(6):895-930.
7. Jibson MD, Tandon R. The negative symptoms of schizophrenia. *Directions Psychiatr* 1995;15:1-7.
8. Bilder RM. Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options. *Can J Psychiatr* 1997;42:255-64.
9. Sánchez PM, Gutiérrez M, Segarra R, Pinto A. Efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(Suppl. 1):2-8.
10. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 8):5-11; discussion: 12-3.
11. Vieta E, Benabarre A. Uso de fármacos antipsicóticos en otras enfermedades psiquiátricas. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(Suppl. 1):2-8.
12. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian G, Charney D, Kristal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1997;9:1-17.
13. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1996;153:466-76.
14. Micó JA, Berrocoso E, Rojas-Corrales MO. Acción farmacológica de los antipsicóticos y su relación con los mecanismos neurobiológicos de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(Suppl 1):2-8.
15. Niemegeers CJE, Awouters F, Schellekens KHI, Megens AAHP, Meert TE. Pharmacology of risperidone (R64766), a new antipsychotic with serotonin 5₂ and dopamine D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244(2):685-93.
16. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, De Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PAJ. The biochemical profile of risperidone a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;247(2):661-70.
17. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic subjects: A multicentre double-blind comparative trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.
18. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
19. Borison RL, Diamond BI, Pathiraja A, Meibach RC. Risperidone: Clinical Safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1992;28:213-8.
20. Chouinard G, Jones BG, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEvan GW, et al. A canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *L Clin Psychopharmacology* 1993;13:25-40.
21. Peuskens J. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: A multinational, multicentre double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-26.
22. Conley RR. Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 8):20-3;discussion: 24-5.
23. Udina C, Roca M, Octavio I. Risperidona en la prevención de recaídas a largo plazo en 215 pacientes

- con esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2001;29;(4):243-9.
24. Gibert J, Gutiérrez M, Bobes J, Martínez G. Seguridad y efectividad de risperidona a largo plazo en pacientes diagnosticados de esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*. En prensa 2001.
25. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74.
26. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Casacchia M. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 95:40-3.
27. Green FM, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154:799-804.
28. Kern RS, Green ME, Marshall BD, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, et al. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophrenia Bulletin*, 1999;25(Suppl 2):223-32.
29. Kopala LC, Fredrikson D, Good KP, Honer WG. Symptoms in neuroleptic-naïve, first-episode schizophrenia: response to risperidone. *Biol Psychiatry* 1996;39:296-8.
30. Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapiramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:308-13.
31. Kopala LC, Good KP, Frederikson D, Whitehorn D, Lazier L, Honer WG. Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal signs. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2 (Suppl 1):19-25.
32. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. *Schizophrenia Bull* 1999;25(4):721-9.
33. Malla AK, Norma RM, Scholten DS, Zirol S, Kotteda V. A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with risperidone or a typical antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:179-84.
34. Yap HL, Mahendran R, Lim D, Liow PH, Lee A, Phang S, et al. Risperidone in the treatment of first episode psychosis. *Singapore Med J* 2001;42(4):170-3.
35. Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:519-25.
36. Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwart JE. The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull* 1992;18:185-207.
37. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;17:325-51.
38. Keshavan MS, Schooler NR, Sweeney JA, Haas GL, Pettegrew JW. Research and treatment strategies in first-episode psychoses. *Br J Psychiatry* 1998;172 (Suppl 33):60-5.
39. Circular nº 4/2000 Agencia Española del Medicamento. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento.
40. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Eng J Med* 2000;342:1878-86.
41. Wyatt RJ, Green ME, Tuma AH. Long term morbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients: a re-analysis of the Camarillo State Hospital day. *Psychol Med* 1997;27:261-8.
42. Wyatt RJ, Damiani LM, Henter ID. First-episode schizophrenia Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl 33):77-83.
43. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1138-88.
44. Waddington JL, Youssef HA, Kinsell A. Sequential cross-sectional and 10 year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1995;25:849-57.
45. Scully PJ, Coakley G, Kinsella A, Waddington JL. Psychopathology executive and general cognitive impairment in relation to duration of initially untreated versus subsequently treated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1997;27:1303-10.
46. Waddington JL, et al. Duration of initially untreated psychosis: cognition and domains of psychopathology in the long-term. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998;1:S31.
47. Browne, et al. Duration of initially untreated psychosis: impact on quality of life at first presentation with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998;1:S32.
48. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bull* 1996;22:305-26.
49. DeQuardo JR. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: early intervention is key to outcome. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 19):9-17.
50. Remington G, Kapur S, Zipursky RB. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl 33):66-70.
51. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2, Suppl 1):20S-4S.
52. Edwards J, Maude D, McGorry P, Harrigan SM, Cocks I. Prolonged recovery in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl 33):107-16.
53. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johanessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated

- psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Res* 2000;45:1-9.
54. McEvoy JP, Hogarty GE, Steinard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: a controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:739-45.
 55. Geddes J, Mercer G, Frith CD, MacMillan F, Owens DE, Johnstone EC. Prediction of outcome Following a First Episode of Schizophrenia A Follow-up Study of Northwick Park First Episode Study Subjects. *Br J Psychiatry* 1994;165:664-8.
 56. Vázquez-Barquero JL, Cuesta MJ, Herrera Castanedo S, Lastra I, Herran A, Dunn G. Cantabria First Episode Schizophrenia Study: three-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1999;174:141-9.
 57. Singh SP, Croudace T, Amin S, Kwiecinski R, Medley I, Jones PB, et al. Three-year outcome of first-episode psychoses in an established community psychiatric service. *Br J Psychiatry* 2000;176:210-6.
 58. Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albeight P. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patient treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Therap* 1993;15:917-26.
 59. Gutiérrez M, Gibert J, Bobes J, Herraiz ML, Fernández A. Risperidona en el tratamiento de la reagudización de los síntomas de la esquizofrenia. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998;26(2):83-9.
 60. Kasper S, Rosillon D, Duchenne I, and the RODOS Investigator Group. Risperidone and Olanzapine Drug Outcomes studies in Schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:179-98.
 61. Kaplan HI, Sadock BJ, editores: *Synopsis of Psychiatry*; 8th ed Baltimore, Maryland; Williams & Wilkins, 1998. p. 486.
 62. Keks NA. Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:18-24.